



TITLE:

抗アンドロゲン剤TZP-4238の臨床 薬理試験：腎機能に関する検討

AUTHOR(S):

仲谷, 達也; 安本, 亮二; 和田, 誠次; 前川, たかし; 西
阪, 誠泰; 山本, 啓介; 岸本, 武利

CITATION:

仲谷, 達也 ...[et al]. 抗アンドロゲン剤TZP-4238の臨床薬理試験：腎機能
に関する検討. 泌尿器科紀要 1994, 40(8): 735-743

ISSUE DATE:

1994-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115322>

RIGHT:

抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の臨床薬理試験

—腎機能に関する検討—

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)

仲谷 達也, 安本 亮二*, 和田 誠次, 前川たかし**

西阪 誠泰, 山本 啓介, 岸本 武利***

THE EFFECT OF TZP-4238, AN ANTI-ANDROGEN
DRUG, ON RENAL FUNCTION

Tatsuya Nakatani, Ryouji Yasumoto, Seiji Wada,

Takashi Maekawa, Nobuyasu Nishisaka,

Keisuke Yamamoto and Taketoshi Kishimoto

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

The effect of TZP-4238, an antiandrogen drug, on renal function was examined.

Single administration test: Patients with prostatic hypertrophy were divided according to creatinine clearance (CCr) into group A (CCr < 50ml/min) and group B (CCr ≥ 50 ml/min), and hemodynamics after a single administration of TZP-4238 were compared between the two groups. Groups A and B showed similar TZP-4238 hemodynamics, and there was no significant difference in pharmacokinetic parameters or the rate of serum protein binding between them. There was no difference in the hemodynamics of a major metabolite, 15-OH body, between the two groups. Neither was there any significant difference in the urinary excretion rate of TZP-4238 or 15-OH body. There were no findings of adverse clinical significance, and there were no problems with safety.

Consecutive administration test: A 16-week consecutive administration study was performed on patients with prostatic hypertrophy associated with relative renal hypofunction. The blood levels determined in 5 patients were in good accordance with the simulation curve drawn from the results of group A. The rates of efficacy, safety and usefulness were 71.4%, 90% and 71.4%, respectively. Mild side effects were observed in one patient, but the 16-week administration was completed in all patients, and no adverse effects on renal function were observed. Favorable blood levels of TZP-4238 were obtained even in patients with prostatic hypertrophy associated with renal hypofunction, and adequate efficacy and safety were achieved even with consecutive administration. Furthermore, the drug had no apparent adverse effect on renal function.

(Acta Urol. Jpn. 40: 735-743, 1994)

Key words: Anti-androgen, Renal function, Benign prostatic hypertrophy

緒 言

前立腺肥大症は近年増加する傾向にあり, その外科的治療については TUR-P に加え, これに変わる新しい治療法の検討も行われてきている. また, 保存的療法としても温熱療法¹⁾, ステント²⁾等の新しい療法

が注目をあびる一方, 従来の薬物療法も重要な位置を占め, より有用性の高い薬剤の開発が望まれている. 前立腺肥大症治療剤としては, 肥大した前立腺を縮小させて排尿状態を改善させる抗アンドロゲン剤, 膀胱刺激症状を緩和する α 遮断剤, その他植物エキ스配合剤などの排尿障害治療剤が用いられている.

TZP-4238 (一般名・Osaterone acetate r-INN)

は帝國臓器製薬株式会社で合成された新規の抗アンドロゲン剤³⁾であり, TZP-4238 およびその主代謝物で

* 現: 大阪市立十三市民病院泌尿器科

**現: 生長会府中病院泌尿器科

*** : 治験総括医師

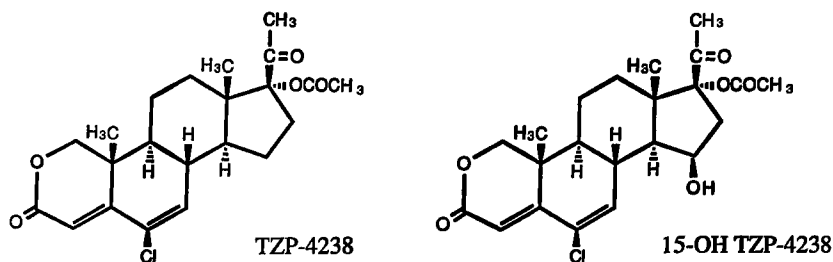


Fig. 1. Chemical structure of TZP-4238 and 15-OH TZP-4238

ある 15-OH TZP-4238 (以下 15-OH 体) の化学構造は Fig. 1 に示すとおりである。おもな作用機序は①テストステロンの前立腺細胞内取り込み阻害作用⁴⁾、②アンドロゲン受容体結合阻害作用⁵⁾であり、その他中枢抑制作用によるテストステロンの分泌および合成抑制作用⁶⁾も有している。また、おもな排泄経路は糞中および尿中である⁷⁾。先に行われた試験において、前立腺肥大症に対する有効性、安全性および臨床至適用量(1回 1.25mg, 1日1回経口投与)が確認されている^{8,9)}。

一般に腎機能は30代をピークに以後加齢とともに低下する¹⁰⁾。本剤の対象患者には高齢者が多く含まれるため、腎機能に関する検討は重要であると考えられる。今回著者らは前立腺肥大症患者の腎機能の違いが本剤の体内動態に与える影響を検討する目的で単回投与試験、さらに16週投与による腎機能に与える影響ならびに有効性、安全性および有用性を検討する連続投与試験を実施したので報告する。

対象および方法

1. 対象

単回投与試験は1992年6月から1993年3月に大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科にて実施した。対象は前立腺肥大症または腎機能障害を有する前立腺肥大症で、入院患者とした。また、条件として高度の肝機能障害を有しない症例、高度の心・脳血管系障害(血栓症、血栓性静脈炎等)およびその既往歴を有しない症例、高度の糖尿病を合併しない症例、血液透析療法を受けていない症例とした。

連続投与試験は1992年7月から1993年4月に大阪市立大学医学部附属病院泌尿器科を受診した前立腺肥大症患者のうち、比較的腎機能の低下している外来患者を対象とした。条件として1年以内に抗前立腺薬(ホルモン剤)による治療を受けていない症例、2週間以内に抗前立腺薬以外の排尿障害治療薬による治療を受けていない症例、前立腺肥大症を除く器質的疾患によ

る排尿障害を有しない症例、前立腺炎を合併しない症例、前立腺癌および他の癌を合併しない症例、精神・神経系疾患(神経因性膀胱を含む)を有しない症例、高度の肝機能障害を有しない症例、高度の心・脳血管系障害(血栓症、血栓性静脈炎等)およびその既往歴を有しない症例、高度の糖尿病を合併しない症例および血液透析療法を受けていない症例とした。

本試験の開始に当たっては、被験者に試験の目的および内容を十分に説明した上で試験への参加について原則として文書により同意をえた。口頭同意の場合には、その記録を残した。

2. 使用薬剤

使用した TZP-4238 錠は1錠中に酢酸オサテロンとして 1.25mg 含有する錠剤であり、帝国臓器製薬(株)より提供された。

3. 投与方法

単回投与試験は朝食後1錠経口投与し、原則として本剤投与3日前から最終採血終了時までは、他の薬剤は併用しないこととした。

連続投与試験は1日1回、朝食後1錠経口投与し、投与期間は16週間とした。効果判定に影響を与えると判断される、前立腺・下部尿路系に作用をおよぼす薬剤および他の試験中の薬剤は、試験期間中を通じ併用しないこととし、それ以外の薬剤についても試験期間中を通じて用法・用量を変更しないこととした。

4. 測定・検査項目

次の項目について測定、観察を行った。

1) 被験者背景

両試験とも投与開始前に被験者略名(イニシャル)、身長、生年月日(年齢)、入院・外来の別、症状発現時期、尿閉の既往歴、直前の尿閉、既往歴、合併症および投与開始までに行われた治療の内容等について被験者の背景因子の調査を行った。さらに単回投与試験ではクレアチニンクリアランス(CCr)も調査した。

2) 自覚症状

連続投与試験では投与開始前、投与開始4, 8, 12

および16週後に夜間尿回数, 排尿困難度 (排尿スタートの遅れ, 排尿時間の延長, 排尿時のいきみ), 残尿感を問診により調査した。

3) 他覚所見

連続投与試験では投与開始前, 投与開始4, 8, 12および16週後に直腸内触診, 残尿量, 経直腸的超音波断層撮影, 尿流量検査を行った。

4) 薬物濃度

(1) 血清中 TZP-4238 および 15-OH 体

単回投与試験では投与30分前, 投与1, 2, 4, 6, 12, 24および48時間後に採血を行い, えられた血清中の TZP-4238 および 15-OH 体の濃度を測定した。測定は TZP-4238- $[^{18}\text{O}_2, ^2\text{H}_1]$ を内部標準とした GC/MS-SIM 法にて帝國臓器製薬(株)にて行った。

えられた血清中濃度の実測値より, 最高血清中濃度 (C_{\max}) および最高血清中濃度到達時間 (t_{\max}) を求めた。血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形法により算出し, 半減期 ($t_{1/2}$) については TZP-4238 は2コンパートメントモデル, 15-OH 体は1コンパートメントモデルにより算出した。また, 血清蛋白結合率は投与4時間後の血清を用い, 限外濾過法により分離する本間らの方法¹¹⁾に従い算出した。

連続投与試験では投与開始前, 投与開始4, 8, 12および16週後に可能なかぎり採血を行い単回投与試験と同様の方法を用いて TZP-4238 および 15-OH 体の濃度を測定した。

(2) 尿中 TZP-4238 および 15-OH 体

単回投与試験では尿中についても血清中と同様な方法を用いて TZP-4238, 15-OH 体を測定し, 投与0~2, 3~4, 5~6, 7~8, 9~12および12~24

時間の排泄量を算出した。

5) 一般臨床検査

単回投与試験では投与前後で血液生化学検査, 尿検査および腎機能検査を, 連続投与試験では投与開始前および投与終了後に血液一般検査, 血液生化学検査, 尿検査および腎機能検査を以下の項目について行った。

(1) 血液一般検査

赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値

(2) 血液生化学的検査

総蛋白, アルブミン, A/G 比, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LDH, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセライド, BUN, 尿酸, Na, K, Cl, Ca

(3) 尿検査

蛋白, 糖, ウロビリノゲン

(4) 腎機能検査

血中 β_2 -マイクログロブリン (β_2 -MG), 血中クレアチニン

5. 評価方法

1) 安全性

両試験とも試験終了後に副作用症状, 臨床検査値の異常変動, 随伴症状の推移, 合併症の推移・発現等を勘案して担当医師が以下の4段階に判定した。

- 1: 安全性に問題なし
- 2: 安全性にほぼ問題なし
- 3: 安全性にやや問題あり
- 4: 安全性に問題あり

2) 腎機能に関する評価

Table 1. Background of the group A and group B in single administration test

背景因子	群 A	群 B	合 計	検定方法および結果
	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	
年 齢 (歳)	68.8 \pm 4.3	69.5 \pm 5.9	69.2 \pm 5.0	2 標本 t 検定 p=0.831 n.s.
CCr (ml/min)	37.04 \pm 11.59	79.74 \pm 24.79	58.39 \pm 28.97	2 標本 t 検定 p=0.0082**
背景因子	例 数 (%)	例 数 (%)	例 数	検定方法および結果
	5	6	11	
既 往 歴	無 3 (60.0)	1 (16.7)	4	Fisher の直接確立計算法 p=0.242 n.s.
	有 2 (40.0)	5 (83.3)	7	
合 併 症	無 5 (83.3)	5 (83.3)	10	Fisher の直接確立計算法 p=1.000 n.s.
	有 0 (0.0)	1 (16.7)	1	
前 治 療	無 4 (80.0)	3 (50.0)	7	Fisher の直接確立計算法 p=0.545 n.s.
	有 1 (20.0)	3 (50.0)	4	

Table 2. Background and clinical results of each patient in consecutive administration test

背 景			観 察 検 査 項 目										評 価 項 目					
症例 番号	被 験 者 イニシャル	年 齢 (歳)	前治療	併用治療	時期	自覚症状 ス コ ア	残尿量 (ml)	前 立 腺 重量 (g)	直腸内 触 診	尿流量率 (ml/min)		β_2 -MG (mg/l)	クレア チレン (mg/dl)	副作用	有効性	安全性	有用性	腎機能 評 価
										MFR	AFR							
1	I.K.	66	無	無	投与前 投与後	8.5 0.0	20.0 13.3	62.6 51.7	— —	10.6 11.6	5.4 5.9	2.00 —	0.9 —	無	著明 改善	問題なし	きわめて 有 用	—
2	Y.M.	61	無	無	投与前 投与後	5.0 0.0	0.0 15.0	41.9 39.0	— —	14.0 11.9	8.0 6.0	1.38 —	— 1.0	無	改善	問題なし	有 用	—
3	O.M.	72	カテーテル 留 置	カテーテル 留 置	投与前 投与後	— —	— —	— 16.6	— —	— —	— —	2.10 2.07	1.0 1.0	発 汗	—	問題なし	—	不変
4	U.S.	72	薬剤治療	無	投与前 投与後	7.0 5.0	— —	— 7.6	— —	13.0 —	4.0 —	3.60 —	1.2 —	無	—	問題なし	—	—
5	K.S.	82	無	無	投与前 投与後	10.5 9.0	10.0 2.8	10.3 10.0	鳩 卵 大 鳩 卵 大	9.0 7.8	6.0 4.0	3.62 4.30	1.5 1.2	無	やや 改善	問題なし	やや有用	不変
6	N.S.	71	カテーテル 留 置	カテーテル 留 置	投与前 投与後	— —	— —	58.9 35.0	— —	— —	— —	5.70 5.80	2.0 1.8	無	—	問題なし	—	不変
7	I.O.	67	薬剤治療	無	投与前 投与後	9.5 4.5	132.0 10.0	— 7.6	鶏 卵 大 鳩 卵 大	6.0 15.0	4.0 8.0	— —	1.4 1.1	無	著明 改善	問題なし	きわめて 有 用	不変
8	U.T	68	無	無	投与前 投与後	9.5 9.5	— —	34.6 —	鶏 卵 大 鶏 卵 大	7.0 7.0	4.0 4.0	— —	1.2 0.8	無	不変	ほ ぼ 問題なし	どちらとも いえない	不変
9	F.H.	70	無	無	投与前 投与後	8.0 1.0	245.0 44.7	— —	鶏 卵 大 小鶏卵大	12.0 19.0	8.0 9.6	— —	1.2 0.8	無	著明 改善	問題なし	きわめて 有 用	不変
10	N.T.	73	無	無	投与前 投与後	11.5 6.5	— —	— —	鶏 卵 大 小鶏卵大	— —	— —	— —	1.1 0.8	無	著明 改善	問題なし	きわめて 有 用	不変

連続投与試験では投与終了後に, 自覚症状, 腎機能検査値および臨床検査値等より治験担当医師が下記の4段階に判定した.

- 1: 投与前と比べて腎機能は改善した
- 2: 投与前と比べて腎機能は変化ない
- 3: 投与前と比べて腎機能はやや悪化した
- 4: 投与前と比べて腎機能は悪化した

3) 有効性

連続投与試験では投与終了時に, 自覚症状(夜間尿回数, 排尿困難度, 残尿感)および他覚所見(直腸内触診, 残尿量, 直腸の超音波断層撮影, 尿流量検査)より治験担当医師が以下の5段階に判定した.

- 1: 著明改善
- 2: 改善
- 3: やや改善
- 4: 不変
- 5: 悪化

4) 有用性

連続投与試験では投与終了後に, 有効性, 安全性を総合して治験担当医師が有用性を下記の5段階に判定した.

- 1: きわめて有用
- 2: 有用
- 3: やや有用
- 4: どちらともいえない
- 5: 有用でない

6. 中止基準

両試験とも中止基準を設け, 被験者または代理人の申し出があった場合ならびに副作用の発現, 合併症の悪化等被験者に不利益が生じた場合には中止することとした.

7 解析方法

治験総括医師の指示のもとで帝国臓器製薬(株)が実施した. 群間比較には χ^2 検定, 2 標本 t 検定および Welch 検定を行った. 前後比較には 1 標本 Wilcoxon 検定を用いた.

有意水準は 5% とし, 検定結果にはつぎの符号を用いた. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, +: $p < 0.1$, n.s.: 有意差なし

なお, 本文や図表中の臨床検査値, 薬物血清中濃度などの平均値は, 平均値 \pm 標準偏差で記載した.

結 果

1. 被験者背景および症例の取扱い

単回投与試験を実施した11例中9例が65歳以上の高齢者であった. 11例を CCr 値により以下の2群に分けた.

A 群 (5 例): CCr=50 ml/min 未満の症例

B 群 (6 例): CCr=50 ml/min 以上の症例

CCr 以外の背景因子は群間で有意な偏りはなかった (Table 1). なお, B 群の1例に食道静脈瘤の既往を有する症例があったが, 後遺症はなく問題ないと判断し採用した. また, 前治療の wash out 期間が3日に満たない症例 (A 群1例, B 群1例) は薬物濃度測

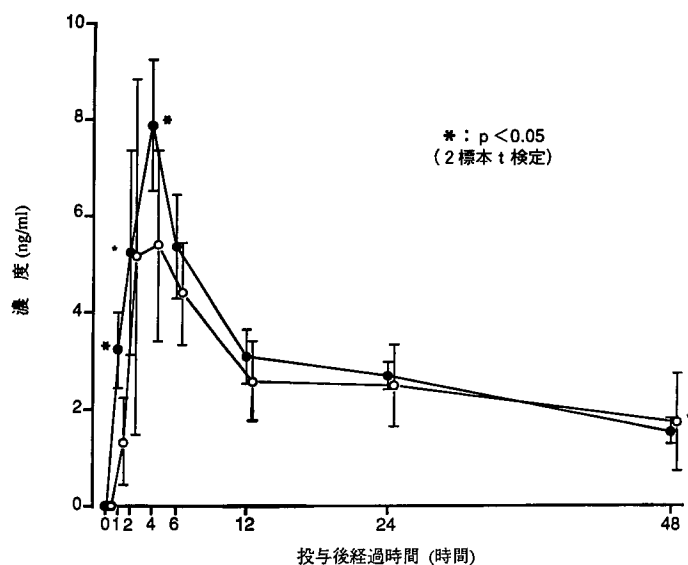


Fig. 2. Serum concentration of TZIP-4238 in single administration test (●: group A, n=5, ○: group B, n=5; ★: n=4).

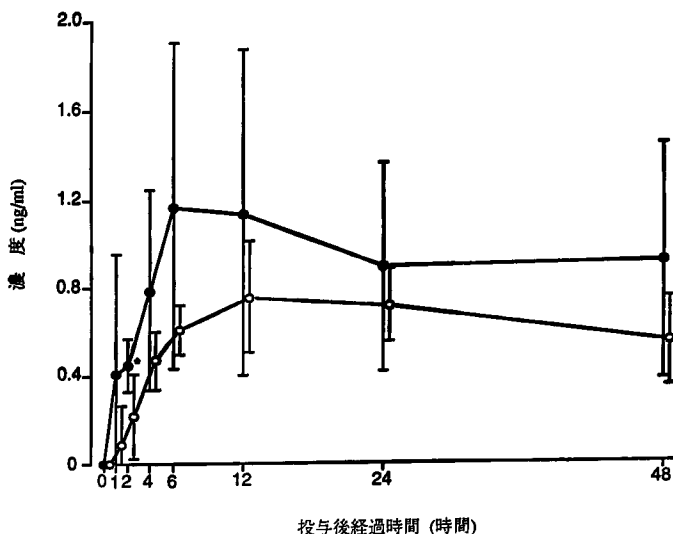


Fig. 3. Serum concentration of 15-OH TZP-4238 in single administration test (●: group A, n=5, ○: group B, n=5; ★: n=4).

定においてその影響が認められないことを確認の上、採用した。胃下垂全摘の既往のあるB群の1例は血中動態が他の症例と著しく異なるため、血中動態に関する集計からは除外した。

連続投与試験を実施した10例を Table 2 に示した。10例中9例が65歳以上であった。また、10例中6例が血中クレアチニン値または血中 β_2 -MG 値が正常値を上回っており、他の4例についても症例2を除いては血中クレアチニン値の正常値上限に近い値であった。なお、10例のうち症例4は検査時期のずれにより他覚所見が正確に評価できなかったため、有効性、有用性

の評価を不採用とした。症例3および症例6はカテーテル留置により投与前後の自覚症状が評価できないため有効性、有用性の評価を不採用とした。また、腎機能評価については血中クレアチニン、血中 β_2 -MG の少なくとも一方が投与前後で測定されている症例を評価対象とした。

2. 薬物濃度

1) 血清中 TZP-4238 および 15-OH 体

単回投与試験の TZP-4238 および 15-OH 体の血清中濃度の推移を Fig. 2, Fig. 3. に示した。TZP-4238 は両群ともにほぼ同様の推移を示したが、投与後1時間後および4時間後でA群が有意に高い結果であった。15-OH 体はA群が高く推移したが、有意な差ではなかった。

TZP-4238 の薬物速度論的パラメータおよび血清蛋白結合率を Table 3 に示した。AUC_{0→48} はA群で 153.26 ± 23.12 ng/hr/ml, B群で 131.63 ± 51.24 ng/hr/ml であった。Cmax はA群で 8.30 ± 1.14 ng/ml, B群で 6.66 ± 2.59 ng/ml, t_{max} はA群で 4.00 ± 0.00 hr, B群で 3.50 ± 1.91 hr, $t_{1/2\alpha}$ はA群で 1.64 ± 0.71 hr, B群で 2.54 ± 0.87 hr, $t_{1/2\beta}$ はA群で 36.85 ± 7.42 hr, B群で 45.07 ± 14.09 hr, 血清蛋白結合率はA群で $99.45 \pm 1.23\%$, B群で $100.0 \pm 0.00\%$ であり、群間に有意な差は認められなかった。

単回投与試験のA群の結果より、連続投与時における TZP-4238 のシミュレーション曲線を Fig. 4. に示した。連続投与時の血清中濃度の実測値は4週後で 12.52 ± 6.44 (n=5), 8週後で 12.19 ± 6.15 (n=4), 12

Table 3. The pharmacokinetic parameters and the rate of serum protein binding in single administration test.

項 目	群	例数	Mean \pm S.D.	検 定
Cmax (ng/ml)	A 群	5	8.30 ± 1.14	n.s. ¹⁾
	B 群	4	6.66 ± 2.59	p=0.240
Tmax (hr)	A 群	5	4.00 ± 0.00	n.s. ²⁾
	B 群	4	3.50 ± 1.91	p=0.638
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	A 群	5	1.64 ± 0.71	n.s. ¹⁾
	B 群	4	2.54 ± 0.87	p=0.131
$t_{1/2\beta}$ (hr)	A 群	5	36.85 ± 7.42	n.s. ¹⁾
	B 群	4	45.07 ± 14.09	p=0.294
AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/ml)	A 群	5	153.26 ± 23.12	n.s. ¹⁾
	B 群	4	131.63 ± 51.24	p=0.422
蛋白結合率 (%)	A 群	5	99.45 ± 1.23	n.s. ²⁾
	B 群	4	100.0 ± 0.00	p=0.374

¹⁾: 2 標本 t 検定 ²⁾: Welch 検定

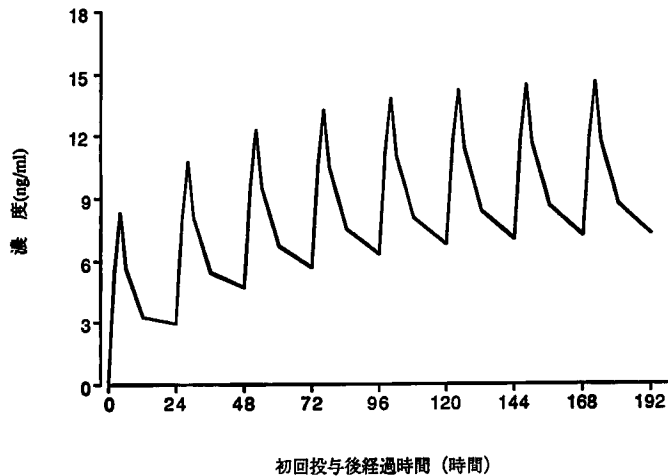


Fig. 4. Serum concentration of TZP-4238 simulated from the results of single administration test (group A).

Table 4. The urinary excretion of TZP-4238 in single administration test

蓄尿時間 (時間)	A 群		B 群		2 標本 t 検定
	例数	排泄量 (ng)	例数	排泄量 (ng)	
0—2	5	327.08 ± 241.76	5	545.20 ± 980.33	p=0.652 n.s. ¹⁾
2—4	5	1960.47 ± 1411.87	5	1807.46 ± 1420.22	p=0.869 n.s.
4—6	5	1788.80 ± 832.13	5	1853.96 ± 1675.70	p=0.940 n.s.
6—8	5	4565.24 ± 2947.61	5	2625.19 ± 1537.43	p=0.228 n.s.
8—12	5	4808.90 ± 2330.21	5	3870.18 ± 676.12	p=0.430 n.s. ¹⁾
12—24	5	8663.95 ± 8581.99	5	6852.04 ± 4839.65	p=0.692 n.s.
0—24 (%)	5	22114.44 ± 13069.98 (1.77 ± 1.05)	5	20120.72 ± 9318.94 (1.61 ± 0.75)	p=0.7743 n.s.

Mean ± S.D. ¹⁾: Welch 検定

Table 5. The urinary excretion of 15-OH TZP-4238 in single administration test

蓄尿時間 (時間)	A 群		B 群		2 標本 t 検定
	例数	排泄量 (ng)	例数	排泄量 (ng)	
0—2	5	23.76 ± 50.27	5	0.00 ± 0.00	p=0.322 n.s.
2—4	5	480.27 ± 517.64	5	92.07 ± 107.75	p=0.171 n.s. ¹⁾
4—6	5	450.56 ± 423.49	5	278.99 ± 379.39	p=0.519 n.s.
6—8	5	1264.37 ± 847.68	5	509.43 ± 265.12	p=0.119 n.s. ¹⁾
8—12	5	2281.67 ± 1821.31	5	1254.57 ± 499.68	p=0.283 n.s. ¹⁾
12—24	5	6927.16 ± 6150.87	5	3374.18 ± 2431.54	p=0.282 n.s. ¹⁾
0—24 (%)	5	11427.78 ± 8602.98 (0.91 ± 0.69)	5	6481.37 ± 3445.65 (0.52 ± 0.28)	p=0.2259 n.s.

Mean ± S.D. ¹⁾: Welch 検定

週後で 8.33 ± 6.07 ($n=3$) でありシミュレーションとはほぼ同様な推移を示した。

2) 尿中 TZP-4238 および 15-OH 体

単回投与試験における TZP-4238 および 15-OH

体の経時的尿中排泄量を Table 4. および Table 5. に示した。いずれのポイントにおいても群間に有意な差は認められなかった。また、24時間での TZP-4238 の排泄率は A 群で $1.77 \pm 1.05\%$ 、B 群で 1.61 ± 0.75

%, 15-OH 体の排泄率はA群で $0.91 \pm 0.69\%$, B群で $0.52 \pm 0.28\%$ と尿中への排泄はわずかであった。

3. 副作用

単回投与試験では副作用と思われる症状は試験期間を通じて認められなかった。

連続投与試験で1例(症例3)に「発汗」が認められ、主治医による薬剤との関連性の判定は「多分あり」であった。症状は軽度で投与終了19日後に消失を確認した。

4. 臨床検査

1) 一般臨床検査

単回投与試験では投与前後の異常変動はいずれも主治医により薬剤との関連性は「なし」と判定された。

連続投与試験では薬剤との関連性が「どちらともいえない」と判定された異常変動は γ -GTP の上昇が1例(54→120), LDH の上昇が2例(279→562, 363→667)であった。しかし他の臨床検査値の異常変動は伴わず、これらはいずれも临床上問題はなかった。

2) 尿検査

単回投与試験, 連続投与試験とも異常変動は認められなかった。

3) 腎機能検査

単回投与試験, 連続投与試験とも異常変動は認められなかった。

5. 評価

単回投与試験では副作用症状および臨床検査の異常変動等は認められず、安全性の評価は全例において「安全性に問題なし」であった。

連続投与試験の有効性, 安全性, 有用性および腎機能に関する評価を症例一覧表中 (Table 2.) に示した。有効性の「改善」以上の率は71.4% (5/7例), 安全性の「安全性に問題なし」の率は90.0% (9/10例), 有用性の「有用」以上の率は71.4% (5/7例)であった。また、腎機能に関する評価は全例が「不変」であった。

考 察

本剤は新規の抗アンドロゲン剤であり、前立腺肥大症治療薬として開発が進められている。本剤の対象患者には高齢者が多く、腎機能が低下している患者への投与も検討しておく必要がある。そこで今回、単回投与試験および連続投与試験による検討を行った。

単回投与試験では CCr により比較的腎機能の低下している A 群 ($37.04 \pm 11.59 \text{ ml/min}$) と比較的腎機能

が良い B 群 ($79.74 \pm 24.79 \text{ ml/min}$) に分けて比較した。腎機能の違いにより本剤の排泄が影響を受けるとすれば、 $t_{1/2}$ および $\text{AUC}_{0 \rightarrow 48}$ の差に現れると考えられるが、他のパラメータも含め群間に有意差は認められなかった。従って、腎機能の違いは本剤の体内動態に影響しないと思われた。また、各ポイントの血清中濃度では1時間後と4時間後でA群に統計学的に有意に高い値を示したが、 $t_{1/2}$ AUC には有意な差はなくこの差が腎機能の差によるものとは考えにくい。

健常人を対象とした臨床薬理試験¹²⁾ では $t_{1/2}$ が 29.06 ± 4.85 時間, $\text{AUC}_{0 \rightarrow 72}$ が $152.59 \pm 16.08 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ であり、今回の試験と比較すると、やや $t_{1/2}$ が長いものの、AUC は同様の値を示した。

一般に薬剤の血清蛋白結合率は加齢とともに低下する。その原因として血中アルブミン濃度の低下¹³⁾や腎障害に起因する有機酸の蛋白への結合¹⁴⁾などが考えられる。本試験の結果はA群, B群とも血清蛋白結合率はほぼ100%であり特に問題はなかった。

15-OH 体は各ポイントの血清中濃度でも有意な差は認められず、蛋白結合についても、群間に差は認められなかった。

尿中排泄率は少なく、群間に差がないことから、本剤は腎を介しても排泄されるがその割合はわずかであり、腎機能が低下している患者に投与した場合においても体内動態に与える影響は少ないと考えられた。

連続投与試験では比較的腎機能の低下した前立腺肥大症患者を対象に16週間投与した。血清中濃度の推移は、単回投与試験のA群の結果から描いたシミュレーション曲線とはほぼ一致することから16週投与時においても腎機能の影響は少ないと考えられた。

自覚症状ならびに血中クレアチニン, β_2 -MG, BUN および電解質等の変化はなく、本剤投与による腎機能への悪影響を示唆する所見は何ら認められなかった。

有効性, 安全性の評価については他の試験^{15, 16)}の成績と比較しても有効率, 安全率ともに劣るものではなく、腎機能が低下した患者にも十分な効果と安全性を期待できる結果であった。

結 語

TZP-4238 の腎機能に関する検討として以下の結果をえた。

1. 単回投与試験

1) 前立腺肥大症患者をその CCr により, A 群 ($\text{CCr} < 50 \text{ ml/min}$), B 群 ($\text{CCr} \geq 50 \text{ ml/min}$) に分け TZP-4238 単回投与時の血中動態を比較検討した。

2) TZP-4238 は A 群と B 群で同様の血中動態を示し, 各薬物動態パラメーターおよび血清蛋白結合率に有意な差はなかった。15-OH 体についても両群で同様の血中動態を示した。

3) TZP-4238, 15-OH 体の尿中排泄率はともに両群間に有意な差はなかった。

4) 臨床問題となるような所見は認められず, 安全性にまったく問題はなかった。

2. 連続投与試験

1) 比較的腎機能の低下した前立腺肥大症患者を対象に16週間の連続投与試験を実施した。

2) 血清中濃度を測定した5例についてはA群の結果から描いたシミュレーションと良く一致した。

3) 有効率は71.4%, 安全率は90.0%, 有用率は71.4%であった。

4) 連続投与試験において1例に軽度の副作用が認められたが, 全例が16週投与を終了し, 腎機能に関しても特に問題となる所見は認められなかった。

以上のことから, TZP-4238 は腎機能の低下した前立腺肥大症患者においても良好な血清中濃度がえられ, 連続投与した場合にも十分な効果と安全性が示された。また, 本剤による腎機能への悪影響もないと考えられた。

文 献

- 1) 前川正信, ほか: 前立腺疾患に対する温熱療法. 臨泌 45: 1003-1012, 1991
- 2) 安本亮二, ほか: 尿道ステント・コイル, B. わが国における臨床試験. 前立腺肥大症保存的療法の手引き, 前立腺肥大症東京シンポジウム組織委員会編. 第1版, pp. 176-184, 金原出版, 東京, 1992
- 3) Shibata K, et al.: Antiandrogen, I. 2-Azapregnane and 2-Oxapregnane Steroids.. Chem Pharm Bull 40: 935-941, 1992
- 4) 近藤靖司, ほか: ラット前立腺に対する抗アンドロゲン剤の作用機序についての検討—テストステロンの取り込み抑制を中心として—. 帝国臓器製

薬株式会社 社内資料

- 5) 今井強一, ほか: TZP-4238 (17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4, 6-diene-3, 20-dione) を代表とするプレグナン系化合物の前立腺アンドロゲンリセプター複合体形成に及ぼす影響. 日内分泌会誌 67: 1197-1210, 1992
- 6) 高橋洋夫, ほか: TZP-4238 の下垂体—性腺系ホルモンに及ぼす影響. 帝国臓器製薬株式会社社内資料
- 7) 今井強一, ほか: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の臨床第 I 相試験—単回投与試験—. 臨医薬 9: 2247-2271, 1993
- 8) 今井強一, ほか: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の前立腺肥大症に対する前期臨床第 II 相試験. 臨医薬 9: 2761-2787, 1993
- 9) 阿曾佳郎, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する後期第 II 相試験—二重盲検比較試験による至適容量の検討—. 泌尿器外科 7: 415-429, 1994
- 10) 木下康民, ほか: 腎における加齢の形態学的研究第一報 糸球体, 尿細管, および間質の変化. 日腎会誌 10: 47-64, 1978
- 11) 湊 宏一, ほか: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の体内動態 (第3報) 応用薬理 投稿中
- 12) 今井強一, ほか: 抗アンドロゲン剤 TZP-4238 の臨床薬理試験—単回投与と連続投与における血中濃度比較—. 臨医薬 10: 535-548, 1994
- 13) Chesrow EJ, Bronsky D, Orfei E, et al.: Serum proteins in aged. Means and stability of mucoprotein levels and electrophoretic partitions. Geriatrics 13: 20-24, 1958
- 14) 折田義正: 腎障害患者における薬動学的変化, 腎障害患者への投薬. 清水直容編, 第1版, pp. 15-25, ミクス, 東京, 1988
- 15) 今井強一, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する各種用量における臨床的有用性の評価—薬物血中動態および内分泌動態の検討を中心として—. 臨医薬 10: 549-570, 1994
- 16) 阿曾佳郎, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する第 III 相試験—酢酸クロルマジノンに対照薬とした多施設二重盲検試験—泌尿器外科 7: 629-643, 1994

(Received on March 22, 1994)

(Accepted on May 13, 1994)

(迅速掲載)